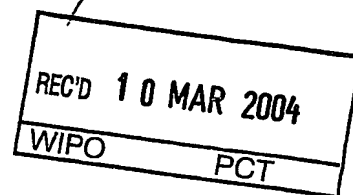


Rec'd PST/PTO 02 AUG 2005



EP04/485



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 04 141.9

Anmeldetag: 03. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: HF Arzneimittelforschung GmbH, Werne/DE

Erstanmelder: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
Andernach/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Alkaloiden

IPC: C 07 D 239/88

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 06. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kohn

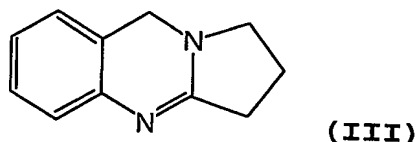
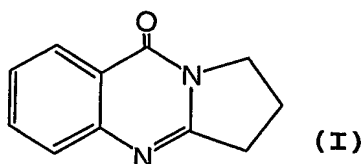
A 9161
06/00
EDV-L

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Alkaloiden

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Alkaloiden der nachfolgenden Formeln (I) und (III).



Bei Verbindung (III) handelt es sich um 1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin. Diese Verbindung ist auch unter dem Trivialnamen Desoxypeganin bekannt und kommt in Pflanzen der Familie Zygophyllaceae vor. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Daneben wirkt es auch als Monoaminoxidase-Hemmer. Desoxypeganin wird als Arzneistoff für therapeutische Zwecke in Betracht gezogen, so z. B. zur Behandlung der Drogensucht und Drogenabhängigkeit (DE-A 199 06 978), zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz (DE-A 199 06 975) oder zur Therapie der Nikotinabhängigkeit (DE-A 199 06 979).

Verbindung (I), unter der Bezeichnung Pegen-(9)-on-(8) bekannt, ist ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Synthese von Desoxypeganin und anderen Chinazolin-Alkaloiden dieses Typs. Die Synthese von Pegen-(9)-on-(8) (kurz: Pegenon) kann nach SPÄTH und PLATZER (Ber. 68 (1935), 2221-2224) durch Umsetzung von Isatosäure-Anhydrid mit einer äquimolaren Menge Pyrrolidon erfolgen. Anschließend muss zur Abtrennung der Reaktionsnebenprodukte eine Hochvakuum-Destillation bei 140 bis 160 °C durchgeführt werden. Dieses Verfahren ist nur zur Herstellung von kleinen Mengen (im Gramm-Bereich) geeignet, jedoch nicht für die Produktion im größeren Maßstab.

Nach MORRIS, HANFORD und ADAMS (J. Amer. Chem. Soc. 57 (1935), 951-954) kann Pegenon (2,3-Trimethylen-4-chinazolon) durch (i) Oxidation von Desoxyvasicin mittels Wasserstoffperoxid erhalten werden. Desoxyvasicin ist mit Desoxy-
5 peganin identisch. Alternativ (ii) kann Pegenon durch eine mehrstufige Synthese erhalten werden, wobei γ -Phenoxybutyrylchlorid mit o-Aminobenzamid zu dem entsprechenden Amid umgesetzt wird. Nach Ringschluß unter Erhitzen wird die
10 Phenoxygruppe durch Brom ersetzt und anschließend durch einen weiteren Ringschluss 2,3-Trimethylen-4-chinazolon (= Pegenon) erhalten.

Falls Pegenon als Ausgangsverbindung für die Herstellung von Desoxypeganin benötigt wird, kommt - neben der bereits
15 erwähnten Methode von SPÄTH und PLATZER - allenfalls der von MORRIS et al. vorgeschlagene Syntheseweg (ii) in Betracht. Dieser ist allerdings wegen der Anzahl der Reaktionsschritte unwirtschaftlich.

20 Die Gewinnung von Desoxypeganin erfolgt vorzugsweise durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch Synthese.

MORRIS, HANFORD und ADAMS (a.a.O., S. 953) beschreiben die
Herstellung von Desoxyvasicin (= Desoxypeganin) durch Reduktion von 2,3-(α -Hydroxytrimethylen)-4-chinazolon oder
2,3-(α -Chlorotrimethylen)-4-chinazolon unter Verwendung von Eisessig und Zinkstaub (Reaktionstyp: Clemmensen-Reduktion). Nach Chloroform-Extraktion wurde das Produkt durch
30 Kristallisation aus Petroleumether isoliert. Nachteilig ist hierbei, dass die Ausgangsverbindungen (2,3-(α -Hydroxytrimethylen)-4-chinazolon oder 2,3-(α -Chlorotrimethylen)-4-chinazolon) ausgehend von Peganin (= Vasicin) synthetisiert werden müssen.

Nach SARGAZAKOV et al. (Khim. Prir. Soedin. 4 (1990), 506-507) kann Desoxypeganin-Hydrochlorid durch Cyclokondensation von Anthranilsäure mit 2-Pyrrolidon zu Desoxyvasicinon-Hydrochlorid (= Pegenon-Hydrochlorid) und nachfolgende

5 Clemmensen-Reduktion dieses Zwischenprodukts zu Desoxypeganin-Hydrochlorid erhalten werden. Die Cyclokondensationsreaktion wird in Gegenwart von Phosphortrichlorid durchgeführt, wobei Toluol als Lösemittel verwendet wird. Sowohl nach dem ersten Schritt (Cyclokondensation) als auch nach
10 dem zweiten Schritt (Reduktion) sind mehrfache Chloroform-Extraktionen erforderlich. Insgesamt werden für die Herstellung von 2 kg Desoxypeganin-Hydrochlorid mindestens ca. 50 l Toluol und 80 l Chloroform benötigt.

15 Das von SARGAZAKOV et al. beschriebene Syntheseverfahren ist aus mehreren Gründen nachteilig. Die Ausbeute beträgt lediglich ca. 50 %, wobei das erhaltene Produkt (Desoxypeganin-Hydrochlorid) eine Reinheit von 94-95 % aufweist. Bei diesem Verfahren werden größere Mengen an organischen Lö-
20 sungsmitteln, insbesondere Toluol und Chloroform, benötigt, sowie Phosphortrichlorid. Dies ist aus ökologischen Gründen, aber auch aus Sicherheits- und Kostengründen nachteilig. Das Verfahren ist zudem sehr zeit- und arbeitsaufwendig, da mehrere Chloroform-Extraktionsschritte durchgeführt werden müssen, um den genannten Reinheitsgrad zu erzielen. Im Hinblick auf die Verwendung von Desoxypeganin als Arzneistoff ist insbesondere die Verwendung chlorierter Kohlenwasserstoffe besonders nachteilig.

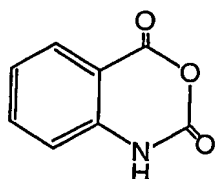
30 Ferner ist bei den erwähnten bekannten Syntheseverfahren von Nachteil, dass aufgrund des hohen Anteils von Reaktionsnebenprodukten eine Isolation der Produkte durch Kristallisationsverfahren nicht möglich ist, sondern nur durch aufwendige Extraktionsschritte oder Hochvakuumdestillationen erreicht werden kann.
35

Der hier beschriebenen Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, Syntheseverfahren für die Herstellung von Chinazolin-Alkaloiden der oben genannten Formeln (I) und (III) anzugeben, wobei diese Verfahren

- 5 - Ausbeuten und Produktreinheitsgrade ermöglichen, die denjenigen bekannter Verfahren zumindest entsprechen oder diese übertreffen;
- die Herstellung von Desoxypeganin (III) für die Verwendung zur Herstellung von Medikamenten ermöglichen;
- 10 - weitgehend auf den Einsatz umwelt- oder gesundheitsgefährdender Stoffe, insbesondere organischer Lösemittel, verzichten;
- eine gute Rohstoffbilanz aufweisen;
- im wesentlichen nur solche Nebenprodukte erzeugen, die gut rezyklisierbar sind;
- 15 - mit kostengünstigen Ausgangsmaterialien durchgeführt werden können;
- insgesamt eine einfachere und kostengünstigere Herstellung der genannten Verbindungen im großtechnischen Maßstab ermöglichen.
- 20

Diese und andere Aufgaben werden überraschenderweise durch Verfahren gemäß den unabhängigen Ansprüchen 1, 9, 18 und 20 gelöst, sowie durch die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen weiteren Ausführungsformen.

Nach Anspruch 1 wird bei einem erfindungsgemäßen Verfahren eine Verbindung der Formel (II) (= Isatosäureanhydrid)



(II)

mit 2-Pyrrolidon (= Pyrrolidinon) umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten. Dabei wird 2-Pyrrolidon im Überschuss eingesetzt, bezogen auf die eingesetzte Menge

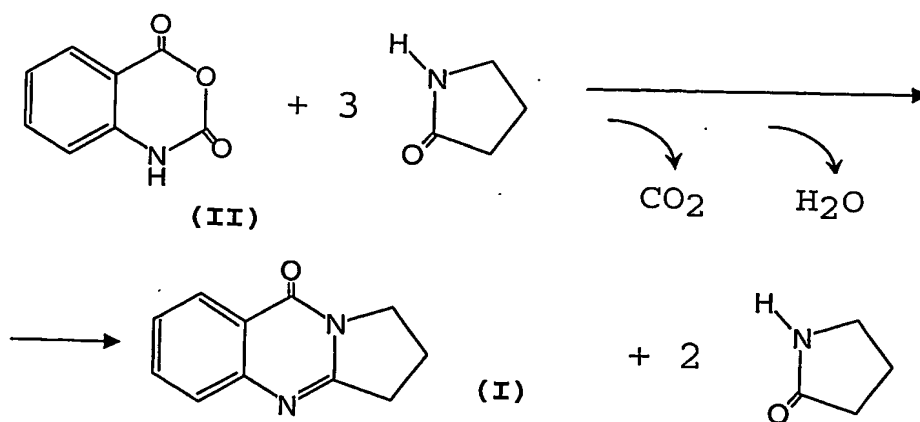
35

an Verbindung (II). Das heißt, die Menge des eingesetzten Pyrrolidons ist größer als die äquimolare Menge. Bevorzugt werden 1,5 bis 5 Mol, insbesondere 2 bis 4 Mol, und am meisten bevorzugt 2,5 bis 3,5 Mol, Pyrrolidon eingesetzt, wobei sich diese Angaben jeweils auf die eingesetzte Menge an Verbindung (II) beziehen.

Dies hat überraschenderweise zur Folge, dass die Bildung ungünstiger Reaktionsnebenprodukte vermindert wird und das entstehende Produkt (I) gut kristallisierbar ist. Zudem können hohe Ausbeuten (70 %) erzielt werden, wobei die Reinheit ca. 99 % beträgt (NMR). Dank der ausgezeichneten Kristallisierbarkeit kann auf aufwendige Reinigungsmethoden, wie Hochvakuumdestillation, verzichtet werden.

Da die Reinigung des Produkts auf einfache Weise durch Kristallisation erreicht werden kann, lässt sich das Verfahren auch problemlos im größeren Maßstab durchführen.

Dem Verfahren liegt folgende beispielhafte Reaktionsgleichung zugrunde:



Die Reaktion wird unter Wärmezufuhr durchgeführt, vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 50 bis 200 °C. Dabei wird bevorzugt, dass anfangs eine Temperatur im Bereich von 70 bis 130 °C und nachfolgend im Bereich von 140 bis 200 °C

eingehalten wird; besonders bevorzugt beträgt die Temperatur anfangs 80 bis 120 °C und nachfolgend 150 bis 190 °C.

Die genannte anfängliche Temperatur wird vorzugsweise über
5 einen Zeitraum von 0,5 bis 2 h, insbesondere 1 bis 1,5 h, nach Start der Reaktion eingehalten. Die genannte nachfolgende Temperatur wird vorzugsweise über einen Zeitraum von 1 bis 8 h, insbesondere 2 bis 5 h, eingehalten.

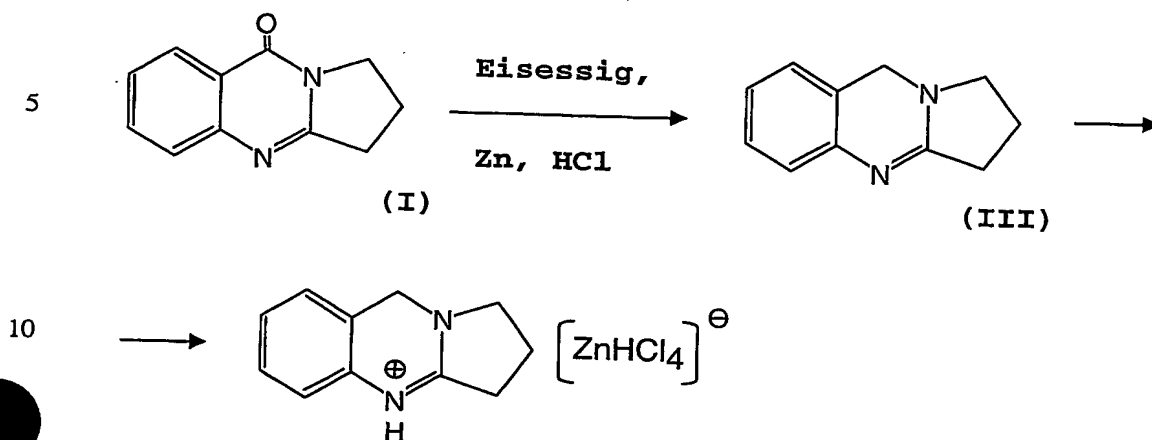
10 Das Verfahren wird bevorzugt in der Weise durchgeführt, dass Pyrrolidon vorgelegt und danach Verbindung (II) portionsweise dazugegeben wird.

15 Besonders vorteilhaft ist es, das Produkt (I) direkt aus dem Reaktionsgemisch durch Kristallisation zu isolieren. Zur Kristallisation der Verbindung (I) wird der Reaktionsansatz abkühlen gelassen und mit Impfkristallen angeimpft. Die Kristallisation wird bei Raumtemperatur, vorzugsweise
20 bei mindestens 25 °C, bevorzugt bei 30 bis 70 °C, am meisten bevorzugt bei 40 bis 60 °C, durchgeführt, wodurch der Verlauf der Kristallisation beschleunigt wird. Der Kristallisationsvorgang dauert ca. 24 h bis 7 Tage, bevorzugt ca. 50 h bis 100 h. Die sich bildenden Kristalle weisen einen Gehalt an Pyrrolidon auf.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung von Desoxypeganin (Verbindung gemäß Formel III). Die Verfahren umfassen im wesentlichen drei Schritte:

- 30 (A) Herstellung von Verbindung (I) nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8;
(B) Reduktionsreaktion, wobei Verbindung (III) in Salzform erhalten wird;
(C) Freisetzung von Verbindung (III) aus dem Salz.
- 35

Der Verlauf der Reduktionsreaktion (Clemmensen-Reduktion) lässt sich beispielhaft wie folgt darstellen:



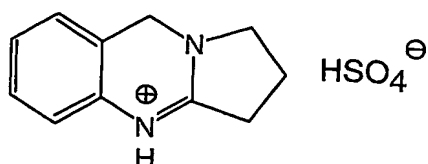
15 Verbindung (III) wird dabei in Form eines Salzes erhalten; im oben beispielhaft dargestellten Fall erhält man bei Durchführung der Reduktionsreaktion in Gegenwart von Eisessig, Zink und Salzsäure ein Tetrachlorozinkatsalz.

20 Als Ausgangsverbindung (I) wird besonders bevorzugt ein durch Kristallisation isoliertes Reaktionsprodukt verwendet, das durch die oben beschriebenen Verfahren erhalten werden kann.

30 Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Reduktionsreaktion unter Verwendung von Eisessig, Zink (Zinkstaub) und Salzsäure durchgeführt, wobei vorzugsweise so vorgegangen wird, dass Verbindung (I) zunächst in Eisessig gelöst wird und nachfolgend Zink und Salzsäure dazugegeben werden.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Reduktionsreaktion unter Zusatz von Zink (als Zinkstaub) und Schwefelsäure durchgeführt, ohne Verwendung von Eisessig. Man erhält das Hydrogensulfat von Verbindung (III):

35



10 Vorzugsweise wird die Reaktion bei Temperaturen von ca. 50 bis 90 °C, insbesondere 70 bis 80 °C, durchgeführt; im allgemeinen ist die Reduktion nach ca. 2 bis 3 h quantitativ erfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wird das überschüssige Zink durch bekannte Methoden, z. B. durch Kolieren, entfernt.

15 Das so erhaltene Salz der Verbindung (III) kann auf einfache und effiziente Weise durch Kristallisation aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Hierzu wird der Reaktionsansatz mit Impfkristallen angeimpft. Nach erfolgter Kristallisation wird die verbleibende Mutterlauge durch dem Fachmann bekannte Methoden abgetrennt (z. B. Dekantieren).

20 Im genannten Schritt (C) der erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III) wird sodann das in Schritt (B) erhaltene Salz in die freie Base (III) überführt.

Dies erfolgt allgemein durch Zusatz einer Base, vorzugsweise NaOH, zu einer wässrigen Lösung des Salzes.

30 Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird dieser Schritt in der Weise durchgeführt, dass die freigesetzte Base in geschmolzener Form erhalten wird. Dies wird dadurch erreicht, dass die Reaktion bei einer Temperatur durchgeführt wird, die höher ist als der Schmelzpunkt (86 °C) der freien Base (III) (=Desoxypeganin), vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 90 bis 100 °C. Die in geschmolzener Form vorliegende Base kann auf einfache Weise,

35

gegebenenfalls nach dem Erstarren, aus dem Reaktionsansatz abgetrennt werden; hierfür geeignete Methoden sind dem Fachmann bekannt.

5 Nach einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform wird die geschmolzene Base (III) nachfolgend abgekühlt und erstarren gelassen. Das erstarrte Produkt wird in Lösung gebracht, um eine gesättigte Lösung zu erhalten; vorzugsweise wird Wasser als Lösemittel verwendet. Aus dieser gesättigten Lösung, die durch Basenzusatz (vorzugsweise NaOH)
10 alkalisch eingestellt wird, kann durch den sich anschließenden Kristallisationsvorgang das Endprodukt Desoxypeganin in hochreiner Form isoliert werden.

15 Die Erfindung erstreckt sich somit auf Verfahren zur Herstellung von Desoxypeganin (Verbindung der Formel (III)), welche einen Schritt aufweisen, bei welchem diese Verbindung in flüssiger Form aus dem Reaktionsansatz abgeschieden wird. Die Erfindung schließt insbesondere Herstellungsverfahren der genannten Art mit ein, die folgende Verfahrensschritte aufweisen:

- Reduktion der genannten Verbindung (I) zu Verbindung (III), wobei Verbindung (III) in Salzform anfällt;
- Zusatz einer Base, wodurch Verbindung (III) aus dem Salz freigesetzt und in flüssiger Form abgeschieden wird.

Die erfindungsgemäßen Verfahren ermöglichen eine einfache und kostengünstige Herstellung der genannten Verbindungen (I, III) in einer für die Verwendung in der Arzneimittelproduktion erforderlichen Menge und Reinheit. Besonders vorteilhaft ist dabei, dass auf den Einsatz von organischen Lösemitteln verzichtet werden kann.

30 Die erfindungsgemäßen Verfahren werden nachfolgend anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel)

Herstellung von Pegen-9-(on)-(8) (identisch mit Formel (I))
 durch Umsetzung von Pyrrolidon mit einer äquimolaren Menge
 5 Isatosäure-Anhydrid nach SPÄTH und PLATZER (a.a.O., S. 2221
 u. 2224).

10 Zwei Liter Pyrrolidon wurden mit 4 kg Isatosäureanhydrid
 (molares Mengenverhältnis 1:1,07) in einem Chromstahlbehäl-
 ter (Fassungsvermögen 10 l) unter kräftigem Rühren auf 120
 °C erhitzt bis zur beginnenden Gasentwicklung. Anschließend
 wurde 10 min auf 160 °C und schließlich 30 min auf 190 °C
 erhitzt. Von diesem Reaktionsansatz wurden 558 g (= 3 Mol)
 15 im noch heiß-flüssigen Zustand in einen 1-Liter-Kolben (NS
 29) überführt. Der im Stahlbehälter zurückbleibende Rest
 erstarrte zu einer schwarzen, glasartigen Masse, die für
 die Isolierung von Pegenon ungeeignet ist.

20 Aus dem in den Kolben überführten Reaktionsansatz (558 g)
 konnten durch Hochvakuumdestillation über eine auf 120 °C
 beheizte Destillationsbrücke bis zu 117 g Pegenon destil-
 liert werden; dies entspricht einer Ausbeute von 21 %. Nach
 Umkristallisieren aus Ether wurde ein Schmelzpunkt von
 111 °C ermittelt.

Beispiel 2:

Synthese von Pegenon (Verbindung nach Formel (I))

30 Ein Mol Isatosäureanhydrid (Formel (II)) wurde mit 3 Mol
 Pyrrolidon umgesetzt. Dabei wurde Pyrrolidon in einer be-
 heizbaren Chromstahltrommel (30 l) vorgelegt und auf ca.
 100 °C erhitzt, und anschließend Isatosäureanhydrid porti-
 onsweise unter ständigem Rühren dazugegeben.
 Nach ca. 1 h war die gesamte Menge Isatosäureanhydrid in
 35 Pyrrolidon gelöst. Nachfolgend wurde 5 h auf 155 bis 160 °C

erhitzt (dabei Bildung von CO_2 und H_2O ; s. o.) und schließlich kurzzeitig auf 170 bis 180 °C.

Die so erhaltene Masse wurde nach Abkühlen auf ca. 50 °C mit Pegenon-Kristallen angeimpft und ca. 50 bis 100 h bei Raumtemperatur kristallisieren gelassen. Durch Erhöhung der Temperatur (mindestens 25 °C) konnte der Kristallisationsvorgang beschleunigt werden (Dauer nur ca. 2 bis 3 Tage). Die "Mutterlauge" wurde durch Dekantieren von den Kristallen abgetrennt.

Insgesamt wurden mehr als 90 % der eingesetzten Ausgangsverbindungen zu Pegenon umgesetzt. Die Ausbeute an kristallisiertem Pegenon betrug 40 %; der restliche Anteil des Pegenons ist in Pyrrolidon gelöst. Die erhaltenen Pegenon-Kristalle weisen gemäß NMR noch einen Gehalt an 30 Mol-% Pyrrolidon auf; die Reinheit des Pegenons beträgt ca. 99 % nach NMR.

In einer Abwandlung dieses Verfahrens wurden die Ausgangsverbindungen in einem Mengenverhältnis von 1:2,5 (Isatosäureanhydrid:Pyrrolidon) eingesetzt. Dadurch konnte der Anteil des kristallisierten Pegenons auf ca. 55 % gesteigert werden, bei einer Reinheit von ca. 99 %.

Beispiel 3:

a) Clemmensen-Reduktion von Verbindung (I)

Gemäß Beispiel 2 hergestellte Pegenon-Kristalle (2,5 kg; mit einem Gehalt an 15 Gew.-% Pyrrolidon; entspricht 1,83 kg oder 9,81 Mol reinem Pegenon) wurden bei ca. 50 °C in 6,1 l (= 100,4 Mol) Eisessig gelöst und in einen Chromstahlbehälter (50 l) überführt. Anschließend wurden unter Rühren 3,7 kg (= 56,4 Mol) Zinkstaub in kleinen Portionen

dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dabei auf ca. 60 °C temperiert. Nach ca. 1 h wurden 4 x 3 l konzentrierte HCl (32 %; entspricht 121,74 Mol) innerhalb von 2 h in kleinen Portionen unter ständigem Rühren zugegeben. Danach (nach ca. 4 bis 5 h) wurde der überschüssige Zinkstaub durch Kollieren aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Nach Animpfen mit Impfkristallen konnten ca. 66 % des Desoxypeganin-Salzes durch Auskristallisieren abgetrennt werden. Die verbleibende Mutterlauge wurde durch Verdunstung eingeengt, woraufhin wiederum 66 % des Desoxypeganin-Salzes auskristallisierten. Insgesamt konnten ca. 90 % des Desoxypeganinsalzes in kristalliner Form gewonnen werden.

b) Freisetzung von Desoxypeganin-Base (Verbindung (III))

Auf diese Weise erhaltene Kristalle (2,5 kg) wurden in heißem Wasser (ca. 11 l) gelöst. Anschließend wurde unter Rühren NaOH zugegeben (ca. 8 kg Rotulae), wobei der Ansatz auf 95 bis 100 °C erhitzt wurde. Dabei wurde Desoxypeganin in geschmolzener Form erhalten und aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt. Nach dem Erstarren wurde das Produkt wiederum in heißem Wasser gelöst, um eine gesättigte Lösung zu erhalten, die mittels NaOH alkalisch eingestellt wurde. Aus dieser gesättigten alkalischen Lösung wurde Desoxypeganin durch Kristallisation isoliert.

Die Ausbeute an Desoxypeganin, bezogen auf das eingesetzte Desoxypeganin-Salz, lag über 90 %, bei einer Reinheit von 99,9 % (NMR).

Beispiel 4:

Clemmensen-Reduktion von Verbindung (I)
(alternative Methode)

175 g Pegenon-Kristalle (mit einem Gehalt an 30 Mol% Pyrrolidon; entspricht 150 g Pegenon; siehe Beispiel 2) wurden

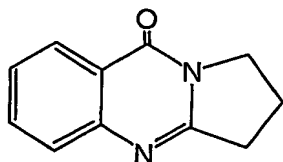
mit 750 ml H_2SO_4 (20 %ig) versetzt und ca. 30 min unter Rühren erhitzt (ca. 85 °C).

Nachfolgend wurden nach und nach 260 g Zinkstaub zugegeben (Dauer: ca. 2 h). Nach ca. 1 h wurde nochmals H_2SO_4 zugegeben (375 ml, 40 %ig). Nach insgesamt ca. 3 h war die Reaktion beendet, und das überschüssige Zink wurde durch Kolieren entfernt.

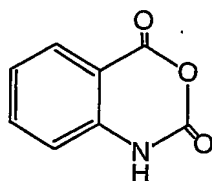
Wie unter Beispiel 3 a) beschrieben, wurde das gewonnene Desoxypeganin-Salz durch Kristallisation aus dem Reaktionsansatz abgetrennt. Die Freisetzung der Base erfolgte nach der unter Beispiel 3 b) beschriebenen Methode.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der nach-
folgenden Formel (I)



(I)



(II)

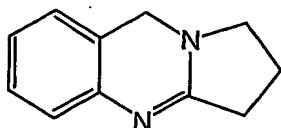
- 10 durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit 2-Pyrrolidon, dadurch gekennzeichnet, dass 2-Pyrrolidon, bezogen auf Verbindung (II), im Überschuss eingesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
15 dass das Reaktionsprodukt (I) in einem nachfolgenden Schritt direkt aus dem Reaktionsgemisch durch Kristallisation isoliert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
20 dass 1,5 bis 5 Mol, vorzugsweise 2 bis 4 Mol, besonders bevorzugt 2,5 bis 3,5 Mol 2-Pyrrolidon eingesetzt werden, jeweils bezogen auf die Menge an Verbindung (II).
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,
25 dass die Umsetzung bei 50 bis 200 °C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
30 dass das Reaktionsgemisch anfangs auf 70 bis 130 °C, vorzugsweise auf 80 bis 120 °C, und nachfolgend auf 140 bis 200 °C, vorzugsweise 150 bis 190 °C, temperiert wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte anfängliche Temperatur über einen Zeitraum von 0,5 bis 2 h, vorzugsweise 1 bis 1,5 h, und die genannte nachfolgende Temperatur über einen Zeitraum von 1 bis 8 h, vorzugsweise von 2 bis 5 h, beibehalten wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsansatz nach dem Abkühlen mit Impfkristallen der Verbindung (I) angeimpft wird und über einen Zeitraum von 24 h bis 7 Tagen, vorzugsweise 50 bis 100 h, bei Raumtemperatur, vorzugsweise bei mindestens 25 °C, gehalten wird, um das Auskristallisieren zu ermöglichen.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kristallisation bei 30 bis 70 °C, vorzugsweise bei 40 bis 60 °C, durchgeführt wird.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der nachfolgenden Formel (III), umfassend folgende Schritte:



(III)

- (A) Herstellung von Verbindung (I) nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8;
- (B) Reduktionsreaktion, wobei Verbindung (III) in Salzform erhalten wird;
- (C) Freisetzung von Verbindung (III) aus dem Salz.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung (I) ein durch Kristallisation isoliertes Reaktionsprodukt nach einem der Ansprüche 1 bis 8 eingesetzt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktionsreaktion (Schritt B) in Gegenwart von Zink und Säure durchgeführt wird.
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindung (I), vorzugsweise in kristallisierter Form, zunächst in Eisessig gelöst wird und nachfolgend Zink und Salzsäure zugegeben werden.
- 10 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktionsreaktion in Gegenwart von wässriger Schwefelsäure und Zinkstaub durchgeführt wird.
- 15 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass im Anschluss an Schritt (B) Verbindung (III) als Salz durch Kristallisation aus dem Reaktionsansatz isoliert wird.
- 20 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindung (III) in Schritt (C) durch Basenzusatz, vorzugsweise durch Zusatz von NaOH, aus dem Salz freigesetzt wird.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt (C) unter Erhitzen durchgeführt wird, wobei die aus dem Salz freigesetzte Verbindung (III) in geschmolzener Form erhalten wird.
- 30 17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die in geschmolzener Form vorliegende Verbindung (III) abgekühlt und nach dem Erstarren aus wässriger alkalischer Lösung kristallisiert wird.
- 35 18. Verfahren zur Herstellung von Verbindung (III), ausgehend von einem Salz dieser Verbindung, dadurch gekennzeichnet

net, dass Verbindung (III) als freie Base in geschmolzener Form aus dem Salz freigesetzt und isoliert wird.

5 19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die in geschmolzener Form vorliegende Verbindung (III) abgekühlt und nach dem Erstarren aus wässriger alkalischer Lösung kristallisiert wird.

10 20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der angegebenen Formel (III), dadurch gekennzeichnet, dass es einen Schritt aufweist, bei welchem diese Verbindung in flüssiger Form aus dem Reaktionsansatz abgeschieden wird.

15 21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der angegebenen Formel (III) nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Schritte umfasst:

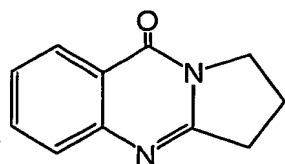
- Reduktion der genannten Verbindung (I) zu Verbindung (III), wobei Verbindung (III) in Salzform anfällt;
- 20 - Zusatz einer Base, wodurch Verbindung (III) aus dem Salz freigesetzt und in flüssiger Form abgeschieden wird.

22. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), hergestellt nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III) als freie Base oder in Form eines Salzes.

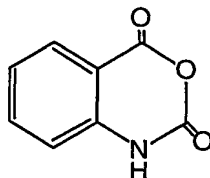
Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der nachfolgenden Formel (I)

5



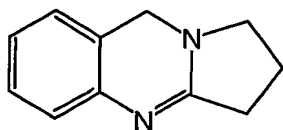
(I)



(II)

durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit 2-Pyrrolidon, wobei 2-Pyrrolidon, bezogen auf Verbindung (II), im Überschuss eingesetzt wird; sowie Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der nachfolgenden Formel (III), welche folgende Schritte umfaßt:

10



(III)

15

- (A) Herstellung von Verbindung (I);
- (B) Reduktionsreaktion, wobei Verbindung (III) in Salzform erhalten wird;
- (C) Freisetzung von Verbindung (III) aus dem Salz.

20